UEBER

SARCOMÜBERTRAGUNGSVERSUCHE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT

VON

ANDREAS VISCHER,
ASSISTENZARZT DER CHIRURGISCHEN KLINIK IN BASEL.

Stanford University Library
APR 22 1905

TÜBINGEN
DRUCK VON H. LAUPP JR
1904.

UEBER

SARCOMÜBERTRAGUNGSVERSUCHE.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR

ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE

DER

HOHEN MEDICINISCHEN FAKULTÄT

DER

UNIVERSITÄT BASEL

VORGELEGT

VON

ANDREAS VISCHER,
ASSISTENZARZT DER CHIRURGISCHEN KLINIK IN BASEL.

TÜBINGEN
DRUCK VON H. LAUPP JR
1904.

Sonderabzug aus **Beiträge zur klinischen Chirurgie.** XLII. Band. 3. Heft.

Vielfache Versuche Carcinom vom Menschen auf Tiere zu übertragen, sei es durch Implantation von Geschwulstgewebe, sei es durch Impfung mit angeblichen Krebserregern, sind bis jetzt immer gescheitert oder haben nur zu zweifelhaften Resultaten geführt. Nur Uebertragung von Tier auf Tier der gleichen Species ist einzelnen Forschern durch Transplantation von Krebsgewebe gelungen (Nowinsky, Hanau, Jenny, Wehr, Morau, Geissler, Borel, Jensen).

Was das Sarkom anbelangt, so sind die Uebertragungsversuche spärlicher. Und doch drängt sich gerade beim Sarkom so leicht der Gedanke auf, dass es sich doch um einen infektiösen Process handeln könnte. Die histologische Struktur der Gewebswucherung, die oft doch grosse Verwandtschaft mit Granulationsgewebe hat, das vielfach auffallend rapide Wachstum der Neubildungen können an ein infektiöses Agens denken lassen.

Deshalb machte ich auf Anregung von Herrn Prof. Hildebrand einige Versuche, menschliches Sarkom auf Tiere zu übertragen.

Zur Impfung wurde Melanosarkom verwendet. Es schien besonders geeignet, wegen der ausserordentlichen Bösartigkeit, indem ja das Melanosarkom zu den bösartigsten Geschwülsten überhaupt gehört. Ausserdem musste eine möglicherweise im Tierkörper sich bildende Geschwulst durch den Pigmentgehalt auch schon in kleinen Anfängen auffallen.

Das Material stammte von einer 33j. Frau. Die Krankengeschichte bietet insoferne einiges Interesse, als wegen des Sitzes der Geschwulst anfänglich geglaubt wurde, es handle sich um einen Tumor der Parotis. Die histologische Untersuchung wies aber noch Reste von Lymphdrüsengewebe nach und die Entwicklung des Tumors in demselben, während Parotisgewebe unverändert an der Peripherie des Tumors sass, von ihm durch eine dünne Bindegewebskapsel getrennt. Die Anamnese ergab auch, dass ein Jahr vor Auftreten des jetzigen, beim Eintritt in die Klinik apfelgrossen Tumors, an der Wange eine walnussgrosse Geschwulst entfernt worden war. Sie hatte sich aus einem längere Zeit schon bestehenden dunklen Fleck in ziemlich kurzer Zeit entwickelt. An der Wange war noch eine kleine weisse oberflächliche Narbe sichtbar. Der Arzt, der die Geschwulst mit dem Thermokauter abgetragen hatte, berichtete, dass er sie für ein Angiom gehalten habe. Eine histologische Untersuchung war aber nicht gemacht worden. Demnach liegt es am nächsten, anzunehmen, dass es sich um Melanosarkom der Haut gehandelt hat, und dass der jetzige Tumor eine Drüsenmetastase war.

Die durch Operation entfernte Geschwulst zeigte auf dem Durchschnitt eine tiefschwarze Farbe und sehr weiche Konsistenz. An vielen Stellen war das Gewebe ganz zerfliessend und liess einen tuscheähnlichen Brei abstreifen. Die histologische Untersuchung zeigte, dass das Geschwulstgewebe aus grossen rundlichen Zellen mit grossem bläschenförmigem Kern bestand. Die Zellen liegen in einem zarten Bindegewebsnetz. Teilweise zeigen sie durch gegenseitige Abplattung polygonale Formen. Sie enthalten Pigment in verschiedener Menge. Teilweise sind sie ganz frei von Pigment, während andere Zellen damit so vollgestopft sind, dass gar kein Kern zu sehen ist. Viele stark pigmentierte Stellen zeigen keine Kernfärbung. In der Peripherie dieser Bezirke sind besonders viel rundliche, mit Pigment dicht angefüllte Zellen. Sie erinnern der Form nach an Fettkörnchenzellen und haben einen kleineren Kern als die grossen Tumorzellen. Vielfach ist auch gar kein Kern erkennbar. Viel Pigment liegt auch frei im Gewebe, anderes in Spindelzellen (vgl. Fig. 1). Das vielfache Vorhandensein von nekrotischen Bezirken bedingt offenbar die weiche Beschaffenheit des Tumors.

Sofort nach der Exstirpation der Geschwulst (am 11. XII. 02) wurde von dem mit dem Messer abstreifbaren Brei eine Aufschwemmung in steriler, physiologischer Kochsalzlösung hergestellt, und davon wurden einem

Kaninchen und einem Meerschweinchen je einige cm^3 in die Bauchhöhle injiciert. Die Injektionsmasse enthielt, mikroskopisch betrachtet, reichlich Tumorbestandteile, einzelne Zellen und kleinste Gewebsfetzen, auch viel freies Pigment. Auf die Frage nach Geschwulstparasiten wurde nicht eingegangen, da die Deutung von Gebilden, die morphologisch als Parasiten imponieren konnten, ohne die mir fehlenden genauen Vorstudien wertlos bleiben mussten. Zudem lässt sich über die Bedeutung solcher Parasiten nichts sagen, wenn es nicht gelingt, mit ihnen die betreffenden Tumoren zu erzeugen. Und ob es möglich sei, die Geschwulst auf Tiere zu übertragen, sollte der Versuch lehren. Die beiden Tiere blieben vollkommen gesund und nicht die geringste Tumorbildung war zu bemerken.

Am 17. II. 03 wurde das Kaninchen getötet. Bei der Sektion fanden sich in der Peritonealhöhle mehrere kleine Knötchen von tiefschwarzer Farbe. Die grössten waren 3—7 mm lang und nicht über 2 mm dick. Sie sassen zerstreut in den oberen Bauchpartien, im grossen Netz und im Mesenterium, besonders in der Nähe des Magens und der Milz. Das Peritoneum war überall glatt ohne jede entzündliche Veränderung. In Schnitten, die von den kleinen Geschwülsten angefertigt wurden, sieht man ein zartes Bindegewebegerüst mit Spindelzellen und nicht sehr reichlichen Blutgefässen. In dieses Stroma eingelagert sind zahlreiche grosse rundliche, mit Pigment erfüllte Zellen. An vielen Stellen zeigen sie einen deutlich durch Hämatoxylin blaugefärbten Kern, andere sind so mit Pigment vollgestopft, dass kein Kern zu sehen ist. An wieder anderen Stellen hat man den Eindruck, dass die Zelle abgestorben sei und das Pigment frei liege, nur noch die Form der Zelle behaltend, während daneben Pigment auch ganz frei zerstreut im Gewebe liegt. Teilweise bildet es grössere braune amorphe Schollen. Auch Spindelzellen enthalten Pigment z. B. in der Adventitia von Gefässen; nicht ganz selten sind Riesenzellen sichtbar, die voller Pigment sind (Fig. 2, 3 u. 4). Nirgends sind nekrotische Partien zu sehen, die den Verdacht erwecken können, die Neubildungen seien Reste der implantierten Tumorpartikel. Die kernhaltigen Pigmentzellen liegen teilweise ziemlich isoliert im Bindegewebe, an einzelnen Stellen sind sie in schmalen Zügen in die angrenzenden, wenig veränderten Teile des Mesenteriums vorgeschoben.

Es konnte durch diese Bilder schon der Gedanke wach werden, es sei wirklich eine Uebertragung von pigmentierten Tumorzellen geglückt. Es waren zweifellos lebende pigmenthaltige Zellen vorhanden, die nach Grösse und Form an die in der menschlichen Geschwulst vorhandenen erinnerten. Da mehr als 2 Monate seit der Impfung verstrichen waren, konnte es sich nicht um Reste des implantierten Gewebes schlechtweg handeln. Auffallend war nur, dass alle Zellen, die an Tumorzellen erinnerten, dicht mit Pigment voll-

gestopft waren, dass sich nirgends wie im ursprünglichen Tumor, grössere Mengen von pigmentarmen oder pigmentfreien Zellen zeigten. Alle pigmentlosen Zellen, die sich bei den von den Tieren stammenden Präparaten fanden, waren Spindel- oder kleine Rundzellen, hatten aber gar keine Aehnlichkeit mit den grossen Tumorzellen. Auch von Riesenzellen war im menschlichen Tumor nichts zu finden. Ausserdem war ja sehr auffallend, dass noch keine grössere Tumorbildung eingetreten war. Wenn die Tumorzellen im Tierkörper weiterlebten, so musste ihr Wachstum gegenüber denen beim Menschen sehr gehemmt sein. Denn während auch das Meerschweinchen keine Symptome von Geschwulstbildung zeigte und munter weiterlebte, trat am 2. Mai die Patientin in die Klinik ein mit einem Recidiv und Metastasen.

Hinter dem linken Kieferwinkel unter der Operationsnarbe hatte sich wieder eine fast apfelgrosse, höckerige, harte Geschwulst gebildet. Aehnliche kleinere Geschwülste fanden sich über der linken Crista ilei, über dem oberen Teil des Sacrums, medial von der rechten Spina scapulae und am äusseren Rand der rechten Mamma.

Der Halstumor wurde am 6. Mai exstirpiert. Er hatte auf der Schnittfläche teilweise ähnlich weiche Beschaffenheit wie der früher exstirpierte, teilweise war er fester und nicht so schwarz, sondern mehr bräunlich, liess an diesen Stellen weniger gut einen Brei abstreifen. Eine Aufschwemmung, die von Material aus solchen Stellen gemacht wurde, enthielt schon makroskopisch deutlich kleinste Tumorbestandteile. Von dieser Mischung wurden mehrere cm^3 zwei Kaninchen in die Peritonealhöhle injiciert. Eines der Tiere erhielt ausserdem einige Tropfen feiner Emulsion in eine freigelegte Femoralvene. Einem dritten Kaninchen wurden einige cm^3 unter die Haut der linken Glutaealregion gespritzt. Zwei Meerschweinchen bekamen Aufschwemmungen von ähnlicher Beschaffenheit wie beim ersten Versuch, eines in die Bauchhöhle, das andere in den rechten Pleuraraum. Ein drittes wurde subkutan geimpft. Ferner erhielten acht Ratten mehrere Teilstriche einer Pravazspritze zum Teil in die Peritonealhöhle, zum Teil in das Mediastinum, unter die Haut oder in die Oberschenkelmuskulatur. Alle diese Tiere überstanden den Eingriff ohne weiteres und zeigten keine Spur irgend einer Erkrankung.

Zuerst ging (am 19. Mai) das Meerschweinchen zu Grunde, das intraperitoneal geimpft worden war. Es war Bisswunden, die ihm ein anderes Tier beigebracht hatte, erlegen. Es fanden sich bei ihm ähnliche kleine schwarze Knötchen in den oberen Bauchpartien wie beim ersten Kaninchen. Sonst waren alle Organe frei. Dann wurde am 1. August eine Ratte getötet, die eine Injektion in die Muskulatur des linken Oberschenkels erhalten hatte. Die Muskulatur zeigte in der Nähe der Impf-

stelle dunkelschwarze Streifen, sonst war am ganzen Tier nichts Auffälliges zu finden. Eine zweite Ratte wurde am 20. August getötet. Sie zeigte nur am Orte der Impfung, am Rücken, sehr kleine schwarze Streifen im Subkutangewebe.

Die beiden Kaninchen, die Tumormassen in die Bauchhöhle bekommen hatten, wurden das eine am 25., das andere am 29. August getötet. Das erste wies an verschiedenen Stellen des Netzes und des Mesenteriums Adhäsionen auf und darin kleine, bis hanfkorngrosse schwärzliche Knötchen. Grössere knollige Tumoren, haselnussgross und darüber, mit fein gekörnter Oberfläche und von bräunlicher Farbe, sassen an der Radix mesenterii. Kleinere Knötchen von ähnlicher Beschaffenheit fanden sich retroperitoneal neben der Wirbelsäule. Im zweiten Tier fand man nirgends schwarze Knötchen, dagegen ähnliche knollige Tumoren im Mesenterium und kleinere auch im Mediastinum, teilweise neben der Aorta, von deutlich brauner Farbe. — Zwei weitere Ratten wurden am 25. August getötet. Ausser einem einzigen schwarzen Streifen unter der Haut, in der Nähe der Impfstelle, beim einen Tier, konnte nichts Abnormes gefunden werden.

Das Meerschweinchen, das intrapleural geimpft worden war, wurde am 26. August getötet. Es war nirgends eine Spur von Tumor oder schwarzer Verfärbung. Schliesslich wurde noch das Meerschweinchen, das schon am 11. XII. 02 Tumormassen ins Abdomen erhalten hatte, getötet. Das einzig Auffallende war eine etwas verdickte, bräunliche Stelle im Mesenterium.

Ein Kaninchen und ein Meerschweinchen, die subkutan geimpft worden sind, sind noch am Leben und zeigen ungestörtes Allgemeinbefinden und keine Andeutung von Entwicklung einer Geschwulst.

Seither habe ich noch einmal von einem Sarkom (Metastasen eines Randzellensarkoms im Subkutangewebe) auf 2 Kaninchen und 2 Meerschweinchen geimpft. Einem Kaninchen wurden einige Tropfen fein zerriebener Tumormasse, in physiolog. Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in die linke Femoralvene injiciert, dem andern wurde ein erbsengrosses Tumorstück in eine Hauttasche eingenäht. Einem Meerschweinchen wurde ein Tumorstück in die Peritonealhöhle eingebracht, das andere erhielt einige cm^3 Tumoraufschwemmung ins Abdomen.

Alle Tiere überstanden den Eingriff gut, die Wunden heilten per primam. Seither sind einige Wochen verstrichen, ohne dass sich Tumoren entwickelt haben.

Bei der Frau mit Melanosarkom hatte indessen die Krankheit rapide Fortschritte gemacht, so dass schon am 13. August der Exitus erfolgte. Bei der Obduktion fanden sich Melanosarkommetastasen im ganzen Körper, in Gehirn, Schilddrüse, Leber, Magen,

Pankreas, Peritoneum, Sternum u. s. w. Besonders grosse tiefschwarze Tumoren hatten sich in den Ovarien gebildet. Daraus geht schon hervor, dass das Wachstum der Neubildungen im Tierkörper, wenn es sich wirklich um solche handelte, ein wesentlich modificiertes war. Denn während beim Menschen ausgedehnte Metastasen schon zum Tode geführt hatten, waren die Tiere gesund und die vorhandenen Geschwülste sehr klein. Entweder hemmte also der Tierkörper die Geschwulstelemente in ihrem Wachstum, brachte sie eventuell sogar zur Rückbildung, oder aber es handelte sich bei den gefundenen Knoten überhaupt nicht um Tumoren. Die histologische Untersuchung zeigte, dass letzteres der Fall war. Die schwarzen Knötchen bei dem zuerst obducierten Meerschweinchen haben eine ähnliche Beschaffenheit wie die beim ersten Kaninchen. Grosse pigmentierte Zellen liegen in einem zarten Bindegewebsgerüst. Nur findet sich mehr freies Pigment und an mehreren Stellen sind Bezirke mit mangelhafter oder fehlender Kernfärbung. Der Befund bei den Ratten liess kaum mehr Gedanken an Tumorbildung aufkommen. Man sieht in Muskelinterstitien aufgehäuftes Pigment, teilweise in groben Schollen. Es finden sich allerdings auch pigmenthaltige Zellen, besonders in einiger Entfernung, von verschiedener Form, rund, spindlig, polygonal mit sehr deutlich gefärbtem Kern. Aber diese Zellen liegen in Reihen zwischen den Muskelfasern und haben nirgends eine an Tumor erinnernde Anordnung. Aehnliche Bilder ergaben die Präparate von den schwarzen Streifen im Subkutangewebe.

Die grösseren Tumoren bei den Kaninchen erinnern schon makroskopisch an vergrösserte Lymphdrüsen. Dem entspricht der histologische Bau (Fig. 5). Es finden sich Haufen von stark gefärbten Rundzellen in einem zarten Bindegewebsreticulum, dazwischen hellere, den Lymphsinus entsprechende Stellen. Entsprechend dem makroskopischen Aussehen, das die stärkste Braunfärbung im Centrum zeigt, findet man im Innern der Drüsen reichliche Pigmentansammlung. Das Pigment, von gelb bräunlicher Farbe liegt teilweise in Zellen mit gefärbtem Kern, teilweise frei. Nirgends ist eine tumorartige Anordnung, die an den Primärtumor erinnern könnte. Ausser den grösseren Tumoren in der Radix mesenterii zeigen diesen Bau auch mehrere der kleinen Knötchen, sowie die retroperitoneal und mediastinal gelegenen. Daneben fand sich an den kleineren dunkeln Geschwülstchen folgendes Verhalten: Im Centrum liegt eine nekrotische Masse mit amorphem Pigment, gänz-

lich strukturlos. Darum herum ist ein sehr zellreiches Bindegewebe in koncentrischer Anordnung, den nekrotischen Bezirk kapselartig umschliessend (vgl. Fig. 6). In diesem Bindegewebe liegen Haufen von Zellen, die mit Pigment beladen sind, an einigen Stellen sind pigmenterfüllte Riesenzellen sichtbar. Auch nekrotisches Gewebe in einer Bindegewebskapsel ohne Pigment und ohne pigmenthaltende Zellen in der Umgebung ist zu sehen.

Diese Bilder sprechen deutlich. Von einer eigentlichen Tumorbildung ist keine Rede. Was von den eingespritzten Tumormassen übrig geblieben ist, ist lediglich das Pigment. Die Zellen, die es enthalten, stammen vom Tier. Wo noch Reste der injicierten Geschwulst vorhanden sind, ist der Unterschied deutlich. Wir haben Granulationsgewebe, das die Reaktion auf die eingeführten Fremdkörper, als welche die Geschwulstpartikel gewirkt haben, darstellt. Der Fremdkörper wird resorbiert, dabei beladen sich die Zellen mit Pigment und es kommt zur Bildung von Fremdkörperriesenzellen. Stammte das Impfmaterial von sehr weichen Stellen des menschlichen Tumors, so wurde viel freies Pigment, wenig Tumorgewebe injiciert. Deshalb fand man, besonders wenn längere Zeit verstrichen war, nur noch die Zeichen der Pigmentresorption, nämlich pigmenthaltige Zellen neben freiem Pigment. So konnten beim ersten Kaninchen Bilder entstehen, die an Tumor erinnerten, während es sich doch nur um eine reaktive Wucherung des Netzes gegenüber dem Pigment handelt, wie es z. B. v. Marchand bei andern Fremdkörpern (Untersuchung über die Einteilung von Fremdkörpern, Beiträge zur patholog. Anatomie IV. Bd.) beschrieben wird.

Deswegen fand man nirgends die wenig oder gar nicht pigmentierten Tumorzellen, sondern nur die mit Pigment dicht erfüllten Zellen. Diese finden sich aber auch bei der menschlichen Geschwulst hauptsächlich in der Nähe der nekrotischen Bezirke und sind ja wahrscheinlich auch dort keine Tumorzellen, sondern Zellen, die mit der Resorption des Pigments im Zusammenhang stehen, wie die pigmenthaltigen Spindelzellen, die im Tumor des Menschen, wie in denen der Tiere getroffen wurden. Die grosse Menge des Pigments, die das Sarkom enthielt, macht es verständlich, dass auch nach längerer Zeit soviel Pigment in den reaktiven Wucherungen gefunden wurde. Untersuchte man nach längerer Zeit, so war das Pigment teilweise schon in die regionäre Lymphdrüsen übergegangen und hatte in ihnen eine starke Hyperplasie verursacht. Im Subku-

tan- oder Muskelgewebe war gar keine tumorartige Bildung zu stande gekommen, sondern wir finden dort nur die Zeichen der Pigmentresorption, mit Pigment beladene Zellen.

Versuche mit Injektion von Tusche in die Bauchhöhle und die Muskulatur von Meerschweinchen ergaben ganz ähnliche Resultate, wie die Injektion von Tumormassen. Ausser Pigmentablagerung in den Muskeln und diffuser Pigmentierung des Netzes und Peritoneums erhielt ich im Abdomen auch kleine Pseudotumoren, die aus pigmenthaltigem Bindegewebe bestehen. Das Pigment ist viel gröber als das des Sarkoms, liegt aber auch teilweise in Zellen. An einigen Stellen sind zahlreiche pigmenthaltige Riesenzellen gebildet. Wahrscheinlich ist dies auf die grobe Beschaffenheit des Pigments zurückzuführen, da bei den Melanosarkomversuchen die Riesenzellen viel spärlicher waren.

Im Anschluss an diese Beobachtungen habe ich gesucht die Publikationen über Sarkomübertragungsversuche möglichst vollständig zusammenzustellen.

Schon Billroth[1]) berichtet über Versuche, ausser Carcinome auch Riesenzellensarkome von Menschen auf Hunde zu überimpfen. Weder nach Transplantation eines Tumorstückchens unter die Haut noch nach Injektion von Geschwulstbrei in die Vena jugularis konnte er irgend welche Geschwulstentwicklung entdecken.

Dann haben Lebert und Wyss[2]) Experimente über Impfung mit Melanose und Sarkom veröffentlicht.

Einem Kaninchen wurde Sarkommasse, die zu Brei zerrieben war, unter die Haut des Nackens injiciert. Es entstand daraus ein Abscess. Das Material stammte von einem Tumor der Tibia, den die Autoren als cystisches Osteosarkom beschreiben. Ein zweites geimpftes Tier ging nach 2 Tagen an Septicaemie zu Grunde. Ferner sind 3 Kaninchen mit Saft von melanotischen Geschwülsten, die von Pferden stammten, subkutan geimpft worden. In einem Fall bildeten sich an der Impfstelle unter der Narbe hirse- bis hanfkorngrosse Knötchen mit schwarzem Punkt in der Mitte. Sie zeigten Charakter des Granulationsgewebes und enthielten Pigment frei und in Zellen. Aehnlich war es im zweiten Falle, wo mehr diffuse Pigmentierung entstanden war. Das dritte Tier starb nach zwei Tagen.

In neuerer Zeit haben Versuche über Transplantation von Sarkom des Menschen auf Tiere publiciert: Lanz, Fischl, Jür-

1) Wiener med. Wochenschrift 1867.
2) Virchow's Arch. Bd. 40. 1867.

gens, Duplay und Cazin, Pawlowsky, Firket, Reale, Roux und Metschnikoff.

Fischl[1]) hatte nur negative Resultate. Er versuchte, ein kleinzelliges Sarkom des Oberarms und ein Melanosarkom der Drüsen zu überimpfen und zwar auf Ratten, intraperitoneal, subkutan und intravenös. Das Material wurde ganz frisch überimpft. Der Verfasser untersuchte das Schicksal der transplantierten Tumorstücke zu den verschiedensten Zeiten nach der Impfung und konnte nur konstatieren, dass sie sich wie Fremdkörper verhielten. Anfangs fand starke Durchfurchtung und dadurch scheinbar Vergrösserung statt, dann trat Resorption ein. Aus Melanosarkom war das Pigment verschwunden und konnte in den Lymphdrüsen nicht aufgefunden werden.

Auch Duplay und Cazin[2]), die bei ihren zahlreichen Versuchen mit Uebertragung von Tumoren einigemale auch Sarkom verwandten, beobachteten bei den transplantierten Tumorstückchen stets nur Reaktion wie bei Fremdkörpern, nie Tumorbildung. Die Uebertragungsversuche wurden intravenös, subkutan und intraperitoneal an Kaninchen, Meerschweinchen und Hunden vorgenommen.

Pawlowsky[3]) giebt neben der genauen Beschreibung seiner Sarkomparasiten auch an, dass er versucht habe, Pigmentsarkom der Haut (Myxosarcoma pigmentosum idiopathic.) zu überimpfen. Er brachte frische Stücke des Tumors einigen Fröschen in die Lymphsäcke und 2 Kaninchen unter die Haut. Beobachtungen bis zu 6 Monaten nach der Impfung ergaben, dass die Geschwülste völlig resorbiert wurden.

Roux und Metschnikoff[4]) wählten als Versuchstier einen jungen Schimpanse, in der Voraussetzung, dass er durch seine nähere Verwandtschaft mit dem Menschen mehr Disposition für menschliche Geschwülste zeige. Das Material stammt von einer Melanosarkomdrüse und wurde in die vordere Augenkammer und unter die Haut eingebracht. Die Resorption war allerdings nicht so rasch wie bei anderen Tieren, aber als das Tier nach 10 Wochen an Bronchopneumonie starb, hatte sich kein Tumor, keine Melanosarkomatose entwickelt.

Von grösserem Interesse als diese Fälle sind die, in denen die Uebertragung gelungen sein soll. Eine Mittelstellung nimmt ein Versuch von Lanz[5]) ein. Er hat zwar keine Tumorbildung beobachtet, wohl aber eine auffallende Pigmentbildung bei dem ge-

1) Fortschritte der Med. X. 1. 1892.

2) Semaine médicale 1892 u. 1893.

3) Virchow's Arch. Bd. 133.

4) Bull. de l'acad. de méd. 67 année 3 ser. Nr. 30.

5) Lanz. Experimenteller Beitrag zur Frage nach der Uebertragbarkeit melanotischer Geschwülste. Festschrift für Kocher 1891.

impften Tier. Lanz beabsichtigte die Vorgänge bei den Metastasen nachzuahmen und das Impfmaterial in die Blut- oder Lymphbahnen einzubringen. Deswegen inoculierte er in die Milz.

Das Impfmaterial wurde der Leiche mehrere Stunden post exitum entnommen und von einer Aufschwemmung von Tumorbrei wurden wenige Tropfen in die Milz eingespritzt. Während 2 Kontrolltiere, die subkutan und intraperitoneal geimpft worden waren, keine Tumorbildung zeigten, starb das in die Milz geimpfte Tier nach $1^1/_2$ Monaten plötzlich. Ausser verminderter Lebhaftigkeit und starker Abmagerung hatte es nichts Auffallendes gezeigt. Die Sektion ergab eine auffallende, schiefergraue Verfärbung des Unterhautzellgewebes und eine noch dunklere Pigmentierung der Muskulatur. An der Incisionsstelle waren schwarze Massen abgelagert. Das Peritoneum war schiefergrau, die Milz tiefschwarz, weich. In Leber, Darm, Serosa, Nieren, Lungen, Epicard, überall war Pigment abgelagert. Das Pigment hatte im Gegensatz zu dem im menschlichen Tumor eine tiefschwarze, leicht ins grünliche spielende Farbe, war meist frei, zum Teil auch in Zellen eingeschlossen. An der linken Ohrmuschel, dem Knorpel anliegend, aber nur locker aufsitzend, erschien eine Pigmentansammlung von Form und Grösse einer kleinen Erbse, weich, breiig. Dieser Pigmenttumor war mit der Haut leicht verwachsen. Das Pigment war hier mehr bräunlich, die Körner meist sehr klein, vielfach in grossen kernhaltigen Rundzellen. Die Zähne zeigten eigentümliche Schwarzfärbung der Wurzeln. Farbstoffuntersuchungen wiesen im Pigment des Melanosarkoms und beim Tier Schwefel und Eisen nach.

Mit sonstigen Sarkomimplantationen hatte Lanz[1]) Misserfolge.

Er injicierte 2 Hunden einen Aufguss von ganz frischem menschlichem Lymphosarkom in die Submandibulardrüsen. Ein anderes Mal nähte er Kaninchen Partikel eines periostalen Sarkoms ins Periost der Tibia ein, verbrachte Stückchen von myelogenem Sarkom in die Markhöhle der Tibia oder implantierte metastatische Sarkomknötchen ins Peritoneum. Die implantierten Knoten vergrösserten sich manchmal anfangs, bildeten sich aber dann zurück.

Ueber eine grosse Menge von gelungenen Sarkomübertragungen berichtet Jürgens, leider stets nur in Vorträgen, nie in eingehenden Abhandlungen.

Zunächst liegen Mitteilungen in der Berliner medizinischen Gesellschaft vor[2]). Beim ersten Fall (über Erkrankung durch Protozoen beim Menschen) fand Jürgens in einer eigentümlichen, geschwulstartigen Bildung an der Dura mater cerebralis, in der weichen Haut der Cauda

1) Deutsche med. Wochenschr. 1899.

2) Berliner klin. Wochenschr. 1895 Nr. 15. 21. 34.

equina und in der Dura mater spinalis, sowie in der Nierenkapsel und dem Nierenbecken stark glänzende polymorphe Körnchen, die er für Parasiten hielt. Er impfte deshalb verschiedene Tiere. Nur bei einem, das intraperitoneal geimpft worden war, entwickelte sich eine Geschwulst im linken Auge. Sie war markig und hatte den angrenzenden Knochen zerstört. In Knochen, Nieren, Nebenhoden und besonders auf dem Peritoneum waren ähnliche Knoten. Ueberall, besonders auch in den Endothelzellen des Peritoneums, waren die Parasiten zu finden, auch wo noch keine makroskopische Tumorbildung sichtbar war. Jürgens glaubt, dass Sachverständige den Tumor des Auges als Sarkom bezeichnen würden, und zweifelt nicht daran, dass er den pathogenen Organismus für gewisse Formen sarkomatöser Neubildungen gefunden hat.

Sodann impfte er von einem metastatischen Melanosarkomknoten des Pankreas 6 Kaninchen intraperitoneal (Ueber Impfung von Sarcoma melanoticum carcinomatodes). Ein Tier, das nach 8 Tagen getötet wurde, zeigte im Omentum und auf dem Mesenterium etwa 1 cm lange, 03 cm breite Geschwülstchen.

Die mikroskopischen Bilder: Ansammlung grosser runder und polymorpher, stark pigmentierter Zellen um amorphes, leicht abgekapseltes Impfmaterial deutet Jürgens als Geschwülste. Bei einem zweiten und dritten Tier waren ebenfalls kleine Geschwülstchen im Omentum, in einem Fall ausserdem, von der Impfstelle weit entfernt, im rechten Herzen zahlreiche, auf dem Endocardium sitzende braunschwarze, hanfkorngrosse, kugelige Bildungen entstanden. Braunschwarze Körper, die frei im Gewebe oder in Zellen, ausser in den Tumoren auch im Endothel des Mesenteriums, in den Mesenterialdrüsen und den Peyer'schen Plaques sich finden, hält Jürgens für pigmenttragende Coccidien und für die Erreger der Geschwulst.

In einer späteren Sitzung (Ueber Impfversuche von Sarkomen auf Tiere) werden 2 lebende Kaninchen demonstriert, bei denen sich Tumoren in Menge gebildet haben, bei einem nach intraperitonealer Impfung mit metastatischem Gehirnsarkom des Menschen, beim anderen nach Impfung des Auges mit Melanosarkom vom Auge des Menschen. Dann wurden noch makroskopische Präparate von Tumoren, die durch Ueberimpfung von Myxosarcoma ovarii beim Kaninchen entstanden waren, gezeigt. Genaues über den Ort und die Art der Impfung wird nicht mitgeteilt, ebensowenig etwas über die histologische Struktur.

Dann wurden noch Mitteilungen am Chirurgen-Kongress in Berlin 1896 und 1897 gemacht[1]). 1896 wird über 3 Serien von Impfungen von Tier auf Tier berichtet. Das Material stammte von dem zuerst referierten Fall. Tumoren werden demonstriert, aber nähere Details über die Versuche und die Histologie fehlen. 1897 werden Präparate vorge-

1) Verhandlungen der deutschen Gesellschaft für Chirurgie.

wiesen, die von einem Tier stammen, das vor $2^1/_2$ Jahren geimpft worden war. Die Impfung war am Auge subkonjunktival und ausserdem intraperitoneal ausgeführt worden. Ausser einem Sarkom am Auge, das fünfviertel Jahre nach der Impfung aufgetreten war, fanden sich Tumoren am Herzen, an beiden Nieren, am Processus vermiformis etc.

Schliesslich finden wir noch einen Vortrag in den Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft [1]: „Ueber Sarcoma mediastini antici, bei Kaninchen durch Impfung entstanden". Durch Ueberimpfung eines Rundzellensarkoms vom Mediastinum des Menschen entsteht ein solches beim Tier. Dasselbe wurde 10 Wochen nach der Impfung getötet. Die Geschwulst war sehr weich, graurot, von der Struktur eines kleinzelligen Rundzellensarkoms. Die Gefässe waren zahlreich, sehr weit, viele hämorrhagische Infiltrationen waren zu sehen. In frischen Bestandteilen des Impftumors sollen sich Amöben gefunden haben.

Mayet [2]) erzeugte bei Tieren Tumoren durch Injektion von Saft maligner Geschwülste. Merkwürdiger Weise zeigten die Erzeugnisse gleiche Struktur, ob es sich nun bei den Versuchen um Sarkom oder Carcinom handelte.

So stellte Mayet eine wässrige Maceration von einem Sarkom des Oberschenkels her und filtrierte durch Porzellanfilter. Von der gewonnenen Flüssigkeit injicierte er in die Peritonealhöhle. Er fand darauf in der Leber des Versuchstieres ein dichtes fibröses Gewebe mit Spindelzellen. Es umschliesst Haufen von grossen epitheloiden, ovoiden Zellen mit voluminösem Kern. Bei einem anderen Tier fand er 3 Monate nach der Injektion von 2 gr Sarkomaufschwemmung in die Peritonealhöhle Netzverwachsungen und kleine Tumoren. Nähere Angaben fehlen.

Von Firket fand ich nur eine ganz kurze Mitteilung, die er durch M. van Bambeke [3]) in der Académie de Belgique (Seánce du 31. decembre 1892) machen liess. Er impfte Sarkom des Menschen auf 5 Ratten, jedesmal mit Erfolg. Es entwickelten sich Tumoren und die Tiere starben nach 5 Wochen. Versuche Krankheitserreger zu züchten waren negativ.

Dagegen liegt eine ausführliche Arbeit aus neuester Zeit von Reale vor: Tentativi d'inoculazione sperimentale del sarcoma cutaneo (tipo Kaposi). Napoli 1902.

Ein erbsengrosses Geschwulststückchen, das von einem Pat. stammte, bei dem nach den klinischen Erscheinungen und dem mikroskopischen Befund die Diagnose auf Sarcoma cutaneum idiopathicum haemorrhagicum

1) Versammlung deutscher Naturforscher u. Aerzte in Düsseldorf 1898.
2) Lyon médical 1902. Gazette hebdomadaire 1902.
3) Semaine médicale 1893.

(Kaposi) gestellt worden war, wurde einem Kaninchen subkutan implantiert. Das transplantierte Stück plattete sich zuerst ab und fing erst nach 2 Jahren an zu wachsen. Der Tumor erreichte den Umfang einer grossen Kastanie, war von hartelastischer Konsistenz und in der Umgebung mässig adhärent. Die Haut darüber war verschieblich. Der enucleirte Tumor zeigte auf der Schnittfläche die Konsistenz einer hyperplastischen Lymphdrüse und verschieden intensive braune Farbe. Die histologische Untersuchung liess ein bindegewebiges Stroma erkennen mit Zellzügen, die Verzweigungen und Anastomosen bilden. Im Stroma sieht man Fibroblasten: die Zellen, die darin ein Netz bilden, haben einen grossen, leicht färbbaren Kern von länglicher, ovoider Form. Er ist umgeben von einem schmalen Protoplasmasaum. Nirgends sind Zellformen, die an die Zellen des Rete Malpighi erinnern und den Gedanken aufkommen lassen könnten, das Epithel, das den geimpften Knoten ursprünglich überkleidet habe, könne gewuchert sein. Die grossen Zellen bilden Züge von 3—5 Zellen nebeneinander, gerade und gebogen, teilweise zeigen sie auf Querschnitten eine gewisse konzentrische Anordnung um mehr oder minder begrenzte, annähernd kreisrunde Räume. Pigment von schwärzlich brauner Farbe oder gelbbraun, findet sich in den wenig zahlzeichen Gefässen oder um die Zellkerne angeordnet, oder auch in der Intercellularsubstanz.

Die Geschwulst wird deshalb als endotheliales Sarkom oder als Lymphangiosarkom bezeichnet. Die Abweichung vom ursprünglichen Typus wird auf den Einfluss des Bodens zurückgeführt. Dass ein spontaner selbständiger Tumor gerade an der Impfstelle sich entwickelt habe, ist sehr unwahrscheinlich, besonders da der Verfasser nie eine ähnliche Geschwulst bei Kaninchen beobachtet hatte. — Kulturversuche lieferten vollkommen negative Resultate; auch auf Nährböden, die besonders für Kultur von Blastomyceten (Sanfelice) empfohlen sind, entwickelten sich keine Kolonien.

Wie in Carcinomen, so sind auch in Sarkomen vielfach Parasiten gefunden und als Erreger der Geschwülste beschrieben worden. Es würde zu weit führen auf alle die Befunde einzugehen, und eigentlich interessiert uns hier nur die Frage, ob mit Parasiten Sarkome erzeugt worden sind. Dies ist nicht der Fall. Es liegen allerdings Angaben über sarkomähnliche künstlich erregte Neubildungen vor. So berichtet Sanfelice über Geschwülste, die er mit Hefe erzeugte; Busse fand Blastomyceten bei einem Patienten, dessen Krankheit er als chronische Pyämie bezeichnete, Curtis in Tumoren, die oberflächlich an Myxosarkome erinnerten. Die Uebertragung auf Tiere rief Neubildungen hervor, die von den

Autoren selber nicht als Tumoren, sondern als Mycosen aufgefasst werden. Maffucii und Sirleo konnten aus Neubildungen bei Kaninchen ebenfalls Blastomyceten isolieren und durch Ueberimpfung ähnliche Bildungen erzielen, die offenbar nichts mit Sarkom zu thun haben.

Corselli und Frisco züchteten Blastomyceten bei einem Fall von Chylascites. Es fanden sich dabei vergrösserte Mesenterialdrüsen und kleine Tumoren am Netz und Dünndarm. Intraperitoneale Impfungen mit Ascitesflüssigkeit und Produkt von Reinkulturen erzeugte bei Kaninchen und Meerschweinchen ebenfalls kuglige Knötchen am Mesenterium und Lymphdrüsenschwellung. Keine genauen histologischen Beschreibungen beweisen, dass es sich dabei um Sarkome gehandelt hat. Als Kuriosität sei auch noch erwähnt, dass Leopold[1]) mit Blastomyceten, die er aus einem menschlichen Ovarialcarcinom gezüchtet hatte, bei einer Ratte eine Menge von Tumoren erzeugte, von denen einzelne bis haselnussgross waren. Sie zeigten die Struktur eines Riesenzellensarkoms. —

Wirklich anerkannte Uebertragungen von Carcinom sind nur von Tier auf Tier der gleichen Species gelungen. Aehnliche Uebertragungen sind auch mit sarkomähnlichen Neubildungen ausgeführt worden. Im allgemeinen gilt als erste gelungene Transplantation die von Eiselsberg, der Fibrosarkom von einer Ratte auf eine andere übertrug. In der älteren Litteratur habe ich einen Fall von Klencke[2]) gefunden.

Melanotische Zellen, die aus einer Orbitalgeschwulst einer alten Stute stammten, wurden der Conjunctiva und der Thränendrüse eines alten Pferdes eingeimpft. „Auf der Conjunctiva bildete sich an der Impfstelle ein schwarzer Fleck, der nur sehr langsam an Grösse zunahm und dann stehen blieb. In der Thränendrüse dagegen war nach einem Zeitraum von 16 Wochen die ganze Substanz von melanotischen Massen durchsetzt, die den Bulbus vorgetrieben hatten". Ausserdem wurde eine Impfung von der Stute auf einen Hund gemacht und zwar so, dass „Melanosezellchen" in die Halsvene eingespritzt wurden. Nach einem Vierteljahr starb der Hund plötzlich. Bei der Sektion fand sich eine melanotische Geschwulst in der linken Lunge. Sie war aufgebrochen und ergoss eine kaffeebraune Flüssigkeit, die viele Zellen enthielt.

Sodann hat Nowinsky 1877 ausführliche Mitteilungen gemacht in einer Dissertation: Zur Frage der Impfbarkeit bösartiger

1) Archiv für Gynäkologie 65. Bd.

2) Häser's Archiv f. die ges. Med. IV. 4. 1843.

Neubildungen. Da die Arbeit bloss russisch erschienen und daher wenig bekannt ist, will ich daraus etwas ausführlicher referieren. Es handelt sich eigentlich um die ersten gelungenen Uebertragungen von Geschwulstgewebe, für die auch genauere histologische Untersuchungen vorliegen.

Die Technik war folgende: Die Schnitte, die zur Impfung dienten, waren $^1/_2$—$1^1/_2$ cm lang und wurden lediglich durch die vorher rasierte und sorgfältig mit Seife gereinigte Haut geführt. Die Blutung wurde mit einem nassen Schwamm gestillt. In die blutlose Wunde wurden verschieden grosse Stücke der Geschwulst eingebracht. Die grösseren Wunden wurden genäht, die kleineren offen gelassen. Von nicht ulcerierten Stücken des zu transplantierenden Tumors wurden entweder nach Abtragen der am meisten peripheren Schichten kleine Knötchen genommen oder die peripheren, jüngsten Teile selbst verwendet. Besonderes Gewicht wird darauf gelegt, dass die Uebertragung sofort nach der Exstirpation erfolgt, mit warmen Instrumenten.

Eine grössere Reihe von Versuchen, Carcinom von Hund auf Hund und von Pferd auf Pferd zu übertragen, misslang. Stets trat starke Schwellung der Wunden mit Fieber, Auseinanderweichen der Wundränder und Eiterung ein. Es ist dies darauf zurückzuführen, dass ein Teil der Uebertragungen auf künstlich entzündete Wunden gemacht wurde, während in den anderen Fällen nach der Meinung des Verfassers die Schnitte zu gross und die Tumorteilchen zu voluminös waren.

Die positiven Resultate betreffen Uebertragungen von Carcinom und Myxosarkom. Ich übergehe die genauere Schilderung der Carcinomübertragung und erwähne bloss, dass von einem Carcinom, einem ulcerierten Tumor der Nase mit Lungenmetastasen, bei einem Hund, Uebertragung auf einen anderen Hund gelang. Von diesem wurde mit Erfolg auf einen zweiten überimpft. Vom Material des ersten Hundes wurden ferner acht Stückchen auf 2 Hunde übertragen und nach 5 Tagen untersucht.

Das Material für die Versuche mit Sarkom stammte von einer Hündin, der vor einem Jahre eine Vaginalgeschwulst exstirpiert worden war. 3 Monate später traten schon Recidive auf und zur Zeit des Versuchs fand sich in der Vagina eine hühnereigrosse, ulcerierte Geschwulst, daneben kleinere noch nicht ulcerierte Knötchen. Die Geschwülste wurden alle entfernt. Auf der Schnittfläche waren sie blau, weich und schlüpfrig sich anfühlend, liessen einen weissen Saft abstreifen.

Mikroskopisch war an der Peripherie eine dicke, kapselartige Bindegewebsschicht zu konstatieren. Von ihr aus gehen Septen ins Innere. Sie werden gegen das Centrum zu dünner und bilden ein feines Netz. Dazwischen liegen, teilweise in alveolärer Anordnung, Zellen von meist runder Form, ungefähr von Leukocytengrösse. Andere sind oval oder auch sternförmig und spindlig. Zwischen den Zellen ist eine Substanz,

die deutlich Mucinreaktion giebt. An mehreren Stellen ist sehr ausgesprochene fettige Degeneration. Blutgefässe sind sehr spärlich entwickelt. Auf Grund dieses mikroskopischen Befundes und des bösartigen Charakters der Geschwulst, die recidiviert war, bezeichnet sie Nowinsky als Myxosarkom.

Die erste Uebertragung wurde unmittelbar nach der Exstirpation auf ein 8 Tage altes Hündchen vorgenommen. Am Thorax wurden rechts zwei 5 mm lange Hautschnitte gemacht und 2 mm grosse Geschwulststückchen eingebracht. Links war der Schnitt 1 cm lang und das Tumorpartikelchen 5 mm gross. Die Wunden wurden nicht genäht. Nach 2 Tagen eiterte der grosse Schnitt; die kleinen Wunden heilten reaktionslos, ohne Narbenverdickung. Erst nach einem Monat war in einer der kleinen Narben eine kleine Verdickung fühlbar. Sie sass in der Haut und war mit ihr verschieblich. Nach einem weiteren Monat erreichte sie die Grösse einer Walnuss und zeigte kraterförmige Ulceration. Die Haare in der Umgebung waren ausgefallen, die Haut war gespannt und gerötet. Bei zunehmendem Wachstum der Geschwulst schritt die Ulceration fort. 5 Monate nach der Impfung wurde das Tier getötet. Die Impfgeschwulst hatte Hühnereigrösse erreicht, sass beweglich in der Haut. Ausserdem war eine Axillardrüse stark vergrössert. Sie bot mikroskopisch das Bild der Hyperplasie. Der Impftumor in der Haut war dem Originaltumor sehr ähnlich. Es fand sich auch ein bindegewebiges Gerüst, darin stern- und spindelförmige Zellen, die zum Teil ein Netzwerk bilden. An andern Stellen herrschten runde Zellformen vor, dazwischen sind Züge von spindelförmigen Zellen. Zwischen den Zellen war überall eine Zwischensubstanz, die Mucinreaktion gab. Verfettete Stellen waren noch reichlicher als im ursprünglichen Tumor.

Eine zweite Impfung wurde an einem 14 Tage alten Hündchen gemacht, in gleicher Weise wie beim ersten Versuch an zwei Stellen. Nach 50 Tagen entwickelten sich an beiden Orten kleine Erhebungen. Nach einem weiteren Monat war die eine bohnengross, die andere walnussgross. Der eine Knoten wurde exstirpiert, der andere wuchs bis zu Hühnereigrösse und ulcerierte, blieb aber mit der Haut beweglich. Der Hund wurde getötet. Ausser dem Tumor in der Haut fand sich nirgends eine Veränderung. Mikroskopisch zeigte er ein ähnliches Aussehen wie der ursprüngliche Tumor, nur stärkere Verfettung, so dass das Netzwerk viel weniger deutlich war. Die vor der Ulceration exstirpierte Geschwulst dagegen verhielt sich völlig gleich wie der zur Impfung verwendete Tumor. Ueberall ist grosse Gefässarmut auffallend. Das Epithel der Haut ist nie an der Geschwulst beteiligt.

Die dritte Impfung wurde in gleicher Weise wie die ersten Male an einem 2 Monate alten Tiere ausgeführt. Diesmal stammte das Material vom ersten durch Impfung erzeugten Tumor. Wieder entwickelten sich ohne entzündliche Reaktion 2 Monate nach der Impfung kleine Ge-

schwülstchen, die zu Walnussgrösse heranwuchsen. Eine der Neubildungen ulcerierte. Die Sektion zeigte, dass auch diese Tumoren in der Haut und dem Subkutangewebe sassen, dass keine Beteiligung innerer Organe vorlag. Mikroskopisch fand sich die gleiche Struktur wie bei den früheren Tumoren.

Nowinsky schreibt seine Erfolge hauptsächlich dem Umstand zu, dass er kleine Gewebsstückchen vermittelst kleiner Schnitte übertrug und so Eiterung vermied, sodann, dass er nur auf Tiere gleicher Species impfte.

Der Fall Eiselsberg's[1]), den er als erfolgreiche Transplantation von Tumorgewebe deutet, ist folgender:

Bei einer ausgewachsenen weissgrauen Ratte fand sich zufällig eine hühnereigrosse, grobhöckerige, harte Geschwulst, die, wie spätere Obduktion zeigte, mit dem Periost der Scapula an einigen Stellen durch straffe Adhäsionen verbunden war. Die Scapula selber war gesund. Die mikroskopische Untersuchung zeigte langgestreckte, in verschiedenen Richtungen gelagerte Spindelzellen, dazwischen eine grosse Menge Fasergewebe. Der Tumor war spärlich vaskularisiert. Er wird als Fibrosarkom aufgefasst. Zwei Ratten aus anderer Bezugsquelle wurden geimpft, indem linsengrosse Geschwulststückchen in eine Peritonealfalte durch eine Naht fixiert wurden.

Während eine Ratte immer vollkommen gesund blieb, war bei der andern schon 2 Monate nach der Impfung eine nussgrosse Geschwulst zu fühlen. 5 Monate nach der Impfung starb das Tier. Es fand sich bei der Sektion eine über hühnereigrosse, harte, höckerige Geschwulst zwischen den Blättern des Mesenteriums. Sie zeigte gleichen histologischen Bau wie der ursprüngliche Tumor, nur waren die Spindelzellen etwas reichlicher. Eine sofort weiter vorgenommene Impfung blieb erfolglos, wahrscheinlich, weil schon 12 Stunden seit dem Tod des Tieres verstrichen waren. Die erste Ratte war schon beim ersten Versuch in der Narkose zu Grunde gegangen.

Duplay und Cazin[2]) machten viele Uebertragungsversuche auch mit Tumoren bei Tieren der gleichen Species. Positive Resultate hatten sie nur, wenn der Bau der verwendeten Neoplasmen dem der entzündlichen Gewebe sehr nahe kommt.

Einmal stammte das Material von 3 Tumoren, die sich in der Scheide einer alten Hündin entwickelt hatten. Der grösste war nussgross. Die

1) Wien. klin. Wochenschrift. 1890. Nr. 48.

2) Mitteilungen aus dem XI. internationalen medicinischen Kongress in Rom. Referiert im Centralbl. f. allg. Patholog. u. im Centralbl. f. Bakteriologie und Parasitenkunde.

Impfung wurde auf die Ruthe bei zwei Hunden gemacht. Es entwickelten sich bei beiden Geschwülste, die bis zu Haselnussgrösse gediehen und denselben Bau wie die zur Impfung benutzte Geschwulst zeigten. Bei einem Tier wurden ausserdem bei der Sektion in beiden Hoden Geschwülste von entschieden epithelialem Bau gefunden, die wahrscheinlich einen zufälligen Nebenbefund darstellten. In einem andern Fall wurde durch subkutane Impfung in der Gegend der Zitzen bei einer grossen weissen Ratte ein grosses Fibrom der Mamma erzeugt. Es war in allem dem spontanen Tumor einer Ratte ähnlich, von dem das Impfmaterial stammte. Das Neoplasma hörte nicht auf, regelmässig zu wachsen und hatte beim Tod des Tieres, 9 Monate nach der Impfung, einen Drittel von dessen Totalgewicht erreicht.

Marchand bemerkt an der 70. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Düsseldorf, 1898, im Anschluss an Mitteilungen von Jürgens, dass ihm Uebertragung eines Rundzellensarkoms vom Magen eines Kaninchens auf andre Kaninchen gelungen sei. Das geimpfte Tier, das spontan starb, zeigte einen grossen Tumor in der Bauchhöhle und diffuse Infiltration des Omentum und Mesenterium. Diese Neubildungen zeigten denselben Bau aus Rundzellen wie der verimpfte Tumor. Vom zweiten Tier gelang die Impfung auf ein drittes. Marchand misst dem Versuche keine andre Bedeutung bei, als dass er eine gelungene Uebertragung von Geschwulstzellen darstelle. Eine weitere Publikation dieses Versuchs scheint nicht erfolgt zu sein.

Velich[1]) machte Transplationsversuche an Ratten.

Er transplantierte von einem subperiostalen Tumor, der am hintern Oberschenkel einer Ratte gefunden wurde. Der Tumor zeigte erweichte Stellen und hatte den Knochen selber unverändert gelassen. Das Tier war matt, abgemagert und anämisch. Es gelang, von diesem Tumor auf Ratten durch 8 Generationen zu überimpfen. Die Impfung wurde meist so ausgeführt, dass kleine Tumorstückchen unter die Haut gebracht wurden. Auch fein zerriebene Tumormasse, die mit physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt in die Peritonealhöhle injiciert wurde, erzeugte Tumoren. Impfung mit Krebssaft oder mit Blut blieb erfolglos, ebenso, wenn in eine eiternde Wunde okuliert wurde. Die Impfung gelang auf 3 Ratten mit Material, das 24 Stunden in steriler Eprouvette aufbewahrt war; bei Transplantation, 24 Stunden nach dem Tode des betreffenden Tieres, war ein positiver und ein negativer Erfolg zu verzeichnen. Schon in der ersten Woche nach der Impfung wuchsen an der Impfstelle Tumoren; sie erreichten im Verlauf von einigen Wochen einen Durchschnitt von mehreren Centimetern. Viele Tiere gingen dann zu Grunde, eines unter Erschei-

1) Wiener med. Blätter 1898. Nr. 45. 46.

nungen einer durch den Impftumor erzeugten Kompressionsmyelitis, ein anderes mit Zeichen hochgradiger Anämie. Eine Geschwulst von 1,5 cm Durchmesser wurde mit dem Messer entfernt, aber schon nach 5 Tagen hatte sich an der gleichen Stelle eine neue Geschwulst von gleicher Grösse gebildet. Beim Vergleichen der Versuchsreihen sieht man, dass das Wachstum der Neubildungen sich successive verlangsamt, dass Fälle erfolgloser Impfung auftreten, bis schliesslich die Uebertragung gar nicht mehr gelingt. Zwei Ratten übertrugen die Geschwulst auf sich ohne künstliche Impfung, sodass schon wenige Tage nach der intraabdominalen Impfung eine Geschwulst am Zahnfleisch entstand. Dass dies durch Benagen der Geschwulst eines andern Tieres entstand, machte ein Versuch wahrscheinlich, indem nach einer künstlichen Schleimhautverletzung bald eine Neubildung am Zahnfleisch entstand. Meerschweinchen bleiben Impfungen gegenüber stets immun. Mikroorganismen konnten aus nicht zerfallenen Tumoren nie gezüchtet werden. Aus zerfallenem Gewebe liessen sich Staphylokokken und lange Bacillen züchten, die keine Tumoren erregten. Tuberkelbacillen wurden nie gefunden.

Die Beschreibung des histologischen Baues ist nicht sehr ausführlich und durch keine Bilder erläutert. Es heisst bloss, die Neubildungen hätten die Struktur eines sarkomatösen Gewebes mit spindelförmigen Zellen gezeigt. Stellenweise fanden sich auch kugelige Zellen und Riesenzellen vor. Der Gefässreichtum zeigte unbeträchtliche Schwankungen.

Smith und Washbourn[1]) machten Uebertragungsversuche mit Tumoren an den Genitalien von Hunden.

Diese Tumoren wurden durch Coïtus übertragen, erreichten verschiedene Grösse und ulcerierten hie und da. Die Tiere gingen manchmal kachektisch oder durch Sepsis zu Grunde. Einmal entstanden sekundäre Knoten in Lymphdrüsen. Es gelang zuerst, die Tumoren wieder auf Genitalien künstlich zu übertragen, dann wurden mit Erfolg subkutane Impfungen ausgeführt. Von 17 waren bloss 4 erfolglos. Das Impfmaterial war stets ganz frisch. Ueber eine besondere Disposition einer bestimmten Rasse oder des Alters wurden keine Erfahrungen gemacht. Ein Virulenzunterschied war auch nicht vorhanden, solange die zur Impfung benützten Tumoren im Stadium progressiven Wachstums waren. Es gelang, von einem bösartig infiltrierenden Vaginaltumor durch 6 Generationen von Hunden zu impfen. Dabei trat keine Aenderung der Virulenz auf. Bei den subkutanen Impfungen wurde Folgendes bemerkt: Nachdem eine leichte Schwellung der Impfgegend meist verschwunden war, entwickelte sich ein deutlicher Tumor meist nach etwa 3 Wochen. Es entstand dann eine gelappte, unter der Haut verschiebliche, feste, elastische Geschwulst, selten mehr als 3 Zoll im Durchmesser zeigend.

1) British med. Journ. 1898.

Das Maximum wird mit einer merkwürdigen Regelmässigkeit meist nach ungefähr 3 Monaten erreicht. In späteren Stadien ist die Haut mit der Geschwulst verwachsen, gerötet. Dann treten regressive Erscheinungen auf, und 3 Monate nach der grössten Entwicklung ist der Tumor meist wieder verschwunden. In ungefähr der Hälfte der Fälle ulcerierten die Tumoren; dabei konnte an der Peripherie das Wachstum fortschreiten. Nur einmal bestand ein Tumor bis zum Tode des Tieres. Der Exitus schien direkte Folge der Neubildung, da auch in inneren Organen, nämlich in Leber und Milz, eine grosse Zahl kleiner Knoten gefunden wurde. Das Tier war schon vor der Impfung klein, mager und schwach und wohl deshalb weniger widerstandsfähig.

Der mikroskopische Befund war bei allen Tumoren derselbe: sie bestanden aus kleinen Rundzellen, die teilweise lose, die runde Form bewahrend, aneinander liegen, teilweise auch eng aneinander gepresst sind, sodass polygonale Formen entstehen. Ein zartes Stroma schliesst die Zellen in Alveolen von verschiedener Grösse ein. Zahlreiche dünnwandige Blutgefässe sind nicht nur im Gerüst, sondern auch zwischen den Zellen zu sehen. In den Tumoren konnten während des Wachstums keine entzündlichen Erscheinungen gefunden werden. Nur bei ulcerierten oder in Rückbildung begriffenen sah man entzündliche Infiltration. Sehr bemerkenswert ist, dass einmal geimpfte Tiere später völlig immun waren, auch gegenüber Impfmaterial, das bei Kontrolltieren stets Neubildungen erzeugte. Die Autoren halten die Geschwülste für Rundzellensarkome.

S. Dessy und M. Aberastury[1]), welche ein Sarkom beim Kaninchen studierten, versuchten erfolglos Uebertragung.

Die neuesten eingehenden Untersuchungen stammen von Leo Loeb.

In einer ersten Publikation[2]) berichtet er über Transplantationen eines Sarkoms der Thyreoidea bei einer weissen Ratte. Die Beobachtungen erstrecken sich über einen Zeitraum von 15 Monaten, transplantiert wurden im ganzen 360 Stücke auf ca. 150 Tiere. Der ursprüngliche Tumor war ein gefässreiches Sarkom, für das Auftreten von Erweichungshöhlen charakteristisch war. Die Kerne der Tumorzellen waren im ganzen rundlich, zuweilen spindelförmig. Der Tumor recidivierte wenige Wochen nach der Exstirpation. Metastasen bildeten sich aber keine aus. Die transplantierten Stücke wurden in den verschiedensten Zeiten nach der Uebertragung untersucht. Dabei fand sich, dass das transplantierte Stück im Innern zum grössten Teil nekrotisch wird, während von der Peripherie aus der neue Tumor wächst. Erfolgreiche Transplantationen machten sich meist zwischen dem 10. und 16. Tag bemerkbar, nur

1) Refer. im Centralbl. für allgem. Pathologie etc. 1903.
2) Virchow's Archiv Bd. 167. Heft 2.

in wenigen Ausnahmen erst mehrere Wochen nach der Impfung. Das Wachstum ist rasch bis zum 17. oder 18. Tag, dann pflegen regressive Veränderungen einzutreten in Form von myxoiden Erweichungen im Innern, während die Peripherie weiter wächst. Manchmal wachsen alle übertragenen Stücke, manchmal nur einige oder gar keine. Während Fütterung mit Tumormassen stets resultatlos blieb, erzeugte Injektion von Cystenflüssigkeit in die Bauchhöhle viermal Tumoren, die sich wieder weiterimpfen liessen. Die Cystenflüssigkeit enthielt Zellen, sodass die Tumorentwicklung auf Einverleibung von zelligen Tumorbestandteilen zurückzuführen ist. Es wurden Erfahrungen gemacht, die es als sicher erscheinen lassen, dass auch Stücke einheilen und wachsen konnten, die vor Beginn mit Bakterien inficiert waren. Manchmal blieben Tumoren im Wachstum stehen oder verkleinerten sich sogar. Wurde ein Stück von solchen Geschwülsten excidiert, so wuchsen sie oft weiter, auch gelang es, von ihnen mit Erfolg auf andere Tiere zu impfen. Offenbar hatte ein Druck der umgebenden Bindegewebskapsel das Wachstum des Tumors beeinträchtigt. Als Kontaktmetastasen werden Knoten in den Impfwunden oder in der Nähe der Impftumoren aufgefasst. Metastasen auf dem Blut- oder Lymphweg dagegen wurden so wenig als beim primären Tumor gefunden. Im ganzen war der Bau der durch Impfung erzeugten Tumoren identisch mit dem Originaltumor. Neben den charakteristischen Cysten, die durch myxoide Erweichung entstehen, tritt noch eine zweite Art der Erweichung auf. Um thrombosierte Gefässe gehen die Tumorzellen unter den Erscheinungen der Pyknose und Karyorrhexis zu Grunde, sodass Cysten entstehen, in die Gefässe mit Zellmänteln hineinragen. Manchmal nehmen die Tumorzellen endothelialen Charakter an, doch zeigen durch Weiterimpfung entstandene Geschwülste wieder spindlige Zellen. In der Umgebung der Tumoren wurden Rundzelleninfiltrationen von verschiedener Ausdehnung beobachtet.

Später hat Loeb ähnliche erfolgreiche Transplantationen von einem Mischtumor, einem Sarcocarcinom der Thyreoidea bei einer Ratte und von einem dem ersten gleichenden cystischen Sarkom ausgeführt[1]. Er berichtet zusammenfassend über diese Versuche in Virchow's Archiv Bd. 172, Heft 3. In dieser Arbeit sind hauptsächlich die Grenzen der Bedingungen, innerhalb deren Uebertragung möglich ist, studiert, sowie die Struktur und die Art des Wachstums der Sarkome. Gewöhnlich starben die Tiere anämisch nach 2—3 Monaten, sie wurden oft durch Ulceration der Tumoren geschwächt. Eine Latenzzeit im Wachstum der transplantierten Stücke bestand nicht. Nach noch nicht 2 Tagen sah man die peripheren Tumorzellen in deutlicher mitotischer Vermehrung und konstatierte neugebildete Capillaren. In der Serie von Transplantationen, die vom 3. Tumor ausging, wurden auch andere als Kontaktmetastasen

1) Journ. of Medical Research 1902; Am. Journal of the Med. Sciences 1903.

beobachtet. Schon die Ratte mit dem ursprünglichen Tumor hatte nach einigen Monaten eine Metastase in der Regio iliaca. Bei einem geimpften Tier wurde 12 Tage nach intraperitonealer Impfung ein typisches Tumorknötchen in der Leber nachgewiesen.

Wenn wir die Resultate der aufgeführten Versuche überblicken, so müssen wir zu dem Schluss gelangen, dass eine sichere Uebertragung von Sarkom des Menschen auf Tiere so wenig gelungen ist, als von Carcinom. Für gelungene Uebertragung müssen wir nach dem heutigen Stande der pathologischen Anatomie gewisse Postulate aufstellen:

Es muss eine Geschwulst entstehen, die den gleichen Bau wie der zur Impfung benützte Tumor hat, die unbeschränktes Wachstum zeigt, das umgebende Gewebe destruiert und den Tod des Tieres herbeiführt, entweder durch Störung der Funktion eines lebenswichtigen Organs oder durch Metastasenbildung. Deshalb kann der Fall von Lanz nicht als gelungene Uebertragung einer Geschwulst bezeichnet werden. Das giebt Lanz in seiner ersten Publikation auch selber zu, denn er schreibt: „Mein Experiment macht es wahrscheinlich, dass die Pigmentkeimzellen nicht einen integrierenden Bestandteil der Geschwulstkeimzellen bilden, denn beim Tiere sind nicht sowohl Sarkommetastasen, als eine allgemeine Pigmentintoxikation entstanden, es ist durch die Inokulation der Anstoss zur Farbstoffbildung nicht aber zur Bildung der Sarkomzellen gegeben worden. Der Melanosarkomknoten am Ohr war zu vereinzelt, als dass ich daraus den Schluss der gelungenen Melanosarkomüberimpfung zu ziehen wagte, obschon dieser Knoten, der die Charaktere des menschlichen Sarkoms darbot, höchst auffällig war. Immerhin ist es denkbar, dass der Tod des Tieres eintrat, bevor das Melanosarkom als solches Zeit fand sich zu entwickeln etc." Demgegenüber ist es etwas befremdend, wenn Lanz in einer späteren Publikation [1]) schreibt: „Einzig mit Melanosarkom habe ich ein positives Resultat erzielt und möchte an dieser Stelle noch auf meine Experimente mit Melanosarkom zurückkommen, da dieselben meines Wissens den ersten gelungenen Versuch der Uebertragung eines malignen Tumors vom Menschen auf das Tier vorstellen, und da meine bezügliche Arbeit andern Untersuchern, wie es scheint, völlig entgangen ist." Denn der Tumor am Ohr ist nicht so genau be-

1) Experimentelle Beiträge zur Geschwulstlehre. Deutsche med. Wochenschrift 1899).

schrieben, dass man wirklich an eine bösartige Neubildung glauben kann. Im Gegenteil heisst es, man würde von einem Tumor sprechen, wenn der Herd nicht aus einer weichen breiigen Ablagerung bestünde.

Dass das Pigment in grösseren kernhaltigen Rundzellen liegt, beweist nichts für das Vorhandensein eines Tumors, da ich die nämlichen Bilder gefunden habe. Auch Lubarsch[1]) ist der Ansicht, dass Gewebsneubildung nicht nachgewiesen ist, und dass es sich eher um eine Art chronischer Intoxikation mit nachfolgendem Blutzerfall und daraus hervorgehender Pigmentbildung gehandelt habe.

Dass die bei den Versuchen von Lebert und Wyss erzeugten Knötchen einfach die Reaktion des Bindegewebes auf das eingeführte Pigment darstellen, ist ohne Weiteres klar.

Von Jürgens ist in keinem Fall die wirkliche Sarkomnatur der erzeugten Neubildungen nachgewiesen. Der erste Fall hat am meisten Aehnlichkeit mit den als Blastomycosen beschriebenen Krankheitsbildern. Die diffuse Beteiligung des Peritoneums, der käsige Zerfall der Lymphdrüsen erinnert mehr daran als an Sarkom. Die durch Melanosarkomimpfung erzeugten Knötchen haben der Beschreibung nach auffallende Aehnlichkeit mit den von mir gefundenen, auffallend bleibt bloss, dass in einem Fall Verschleppung des Pigments ins Herz erfolgte. Da das Impfmaterial meist erst lange nach dem Tode des betr. Tiers eingeführt wurde, weiss man nicht was für Stoffe darin enthalten waren, die entzündliche Neubildungen, Fremdkörpergeschwülste, erregen konnten. Das Fehlen genauerer Angaben macht es unmöglich, die Befunde richtig zu deuten.

Von Firket's Versuchen ist so wenig bekannt, dass man gar nicht darauf eingehen kann.

Dass Mayet nur entzündliche Processe erzeugt hat, geht schon daraus hervor, dass er mit Saft von Carcinomen und Sarkomen die gleichen Bindegewebswucherungen, die epitheloide Zellen einschliessen, hervorgerufen hat.

Aehnlich sind die Riesenzellensarkome, die Leopold gesehen hat, wohl viel einfacher als Fremdkörpergranulome oder blastomycotische Pseudotumoren zu erklären.

So bleibt also unter den künstlich erzeugten Tumoren nur der von Reale. Hier ist an der Impfstelle ein Tumor entstanden,

1) Lubarsch u. Ostertag, Ergebnisse etc. I. 2.

dessen Bau Aehnlichkeit mit dem ursprünglichen aufwies. Das zufällige Wachsen einer Geschwulst, die nichts mit der Impfung zu thun hat, gerade an dieser Stelle, wäre sehr auffallend. Also scheint wirklich durch Impfung ein Tumor entstanden zu sein. Leider wurde nicht beobachtet, ob er unaufhaltsam weiter wuchs und malignen Charakter annahm, so dass der Beweis nicht erbracht ist, dass ein bösartiger Tumor überimpft wurde. Besonders wichtig für die Frage nach der Ueberimpfbarkeit der Sarkome ist aber der Umstand, dass nicht ein gewöhnliches Sarkom, sondern ein sogenanntes Hautsarkom nach Kaposi zur Implantation verwendet wurde. Diese Hautsarkome nehmen aber durch ihren klinischen Verlauf eine ganz besondere Stellung unter den Sarkomen ein. Das multiple Auftreten in der Haut, die Rückbildung der Hautknoten und der Umstand, dass die befallenen Patienten meist erst nach mehreren Jahren unter Auftreten von Knoten an den innern Organen zu Grunde gehen, das alles weist darauf hin, dass diese Hautsarkome etwas ganz anderes sind, als das, was man für gewöhnlich unter Sarkom versteht. Deswegen macht sich in neuerer Zeit immer mehr die Auffassung geltend, dass es sich um einen infektiösen Process handle[1]). Wenn es also Reale wirklich gelungen ist, das idiopathische Hautsarkom des Menschen auf Tiere zu überimpfen, so beweist dies doch noch nichts für die Uebertragbarkeit des wirklichen Sarkoms.

Von Tier auf Tier dagegen sind Tumoren sicher übertragen worden, es bleibt nur die Frage zu beantworten, ob es sich dabei wirklich um Sarkom gehandelt hat. Von Klencke liegen für das Melanosarkom, das er vom Pferd aufs Pferd übertrug zu wenig präcise Schilderungen vor, als dass damit etwas angefangen werden könnte. Der erweichte Tumor, der in der Lunge des Hunds entstanden ist, erinnert der Beschreibung nach eher an einen Lungenabscess, der als Folge von Embolie des in die Halsvene eingespritzten Geschwulstmaterials aufgetreten ist.

Die Tumoren, die von Smith und Washbourn an den Genitalien von Hunden gefunden und zu Uebertragungsversuchen benützt worden sind, machen am allerwenigsten den Eindruck von Sarkomen. Eigentümlich ist schon, dass diese Neubildungen stets nur an den

1) Vgl. Philippson, Ueber das Sarcoma idiopathicum cutis Kaposi. Virchow's Archiv. Bd. 167. Heft 1 und Sellei, Archiv f. Dermatolog. und Syphilis Bd. 66. 1903. Weitere Beiträge zur Pathologie des sog. Sarc. multipl. haemorrhag. idiopath. (Kaposi).

Genitalien von Hunden gefunden und so leicht durch Coitus übertragen worden sind. Nach der Impfung entwickeln sie sich sehr schnell und machen in merkwürdig gleichmässiger Zeitdauer regressive Veränderungen durch. Dann aber, und dies ist doch besonders auffallend, verschwinden sie stets spontan wieder und lassen bei den Tieren eine vollkommene Immunität zurück. Nur in einem einzigen Fall ist Exitus eingetreten. Aber dieser wird von den Autoren selbst darauf zurückgeführt, dass der betreffende Hund von Anfang an schwach gewesen sei und nicht vermocht hatte, der Krankheit genügende Widerstandskraft entgegenzusetzen. Alle diese Umstände sprechen doch dafür, dass es sich hier um eine Infektionskrankheit handelt. Denn aus der Aehnlichkeit des histologischen Bildes allein darf doch noch nicht auf Sarkom geschlossen werden, da ja besonders zwischen Rundzellensarkom und Granulationsgewebe eine gewisse Gleichartigkeit besteht. Ich möchte im Anschluss an diese Versuche auch noch über ähnliche Fälle berichten, die Powell White[1]) beschreibt.

Hündin A wird gedeckt von Hund C. Dieser, genau untersucht, erschien als vollkommen gesund. Kurz nachdem die Hündin geboren hatte, zeigte sie ein Gewächs in der Vagina und 5 Monate später eine Geschwulst in der Mamma. 12 Monate nach dem Auftreten der Vaginalgeschwulst wurden beide Tumoren operativ entfernt. Die Hündin blieb fernerhin (es sind jetzt $3^1/_2$ Jahr seit der Operation verflossen) gesund. Eine Hündin B bekam nach Coïtus mit Hund C ebenfalls kurz nach einer Geburt einen Vaginaltumor und blieb nach operativer Entfernung des Tumors gesund, während 4 andere Hündinnen an den Folgen der Infektion, die sie durch den Hund C bekamen, starben. Ebenso starben drei männliche Hunde, die Hündin B deckten. Schliesslich starb auch Hund C. Die Geschwülste bei A und B sassen in der Mucosa und infiltrierten die Muscularis nicht, hatten eine leicht blutende Oberfläche. Die Geschwulst in der Mamma hatte eine Kapsel und war reich an Bindegewebe. Mikroskopisch waren in allen Tumoren kleine runde Zellen in einem lymphoiden Reticulum zu sehen. Das Epithel der Vagina zog unverändert über die Geschwulst. Der Autor weist darauf hin, dass diese Tumoren sich von menschlichen Sarkomen wesentlich unterscheiden. Erstens sind sie sehr kontagiös, wie daraus hervorgeht, dass die Uebertragung von Hund C erfolgte, bevor eine Geschwulst sichtbar war. Dann sind sie wenig malign, infiltrieren die Umgebung nicht und machen selten Metastasen.

Vielleicht gehören die myxosarkomähnlichen Neubildungen, die

---

1) Brit. Med. Jour., July 1902.

Nowinsky überimpfte, auch zu diesen Genitalerkrankungen, die mehr den Eindruck von infektiösen Granulationsgeschwülsten machen. Die Beschreibung eines Reticulums, das rundliche Zellen einschliesst, erinnert einigermassen an die von Smith und Washbourn und von Powell White geschilderten Bilder. Da die geimpften Hunde alle nach einem ziemlich kurzen Zeitraum getötet worden sind, so fehlt die Erfahrung über weitere Entwicklung der Geschwülste. Dass sie stets auf die Haut und das Subcutangewebe beschränkt blieben und nie mit der Unterlage verwuchsen, spricht einigermassen gegen ein gewöhnliches Sarkom.

Was die Tumoren, mit denen sich Velich beschäftigt hat, anbelangt, so zeigen sie verschiedene Eigenschaften, die an die Möglichkeit denken lassen, dass es sich um eine besonders geartete Infektionskrankheit gehandelt hat. Jedenfalls ist der klinische Verlauf nicht wie bei Sarkom des Menschen. Die Tiere gingen sehr rasch kachektisch zu Grunde, offenbar infolge des an der Impfstelle gewachsenen Tumors. Metastasen bildeten sich aber in keinem Fall. Auffallend ist, wie rapide nach der Impfung die Geschwülste entstanden und wie leicht sich die Tiere selber inficierten. Die histologische Beschreibung ist nicht so genau, dass sich daraus mit Sicherheit auf Sarkom schliessen lässt. Allerdings hat Velich in seinen Tumoren keine Infektionserreger gefunden und es ist ihm auch nicht gelungen, durch Geschwulstsaft oder durch Blut die Geschwülste zu übertragen.

Duplay und Cazin sagen selber, dass sie bei ihren Experimenten nur dann positive Resultate erhalten haben, wenn der Bau der Neoplasmen dem der entzündlichen Gewebe ähnelte. In einem Fall handelte es sich um Tumoren in der Scheide einer alten Hündin. Vielleicht gehören sie in die Kategorie der von Smith und Washbourn, Powell White und Nowinsky beobachteten. Im Bezug auf das Fibrom der Mamma, sowie auf das Fibrosarkom, das v. Eiselsberg übertrug, sagt Lubarsch: „Es ist aber auch gar nicht auszuschliessen, dass es sich sowohl in v. Eiselsberg's wie in Duplay's und Cazin's Fall um irgend eine infektiöse Neubildung gehandelt hat, die nur histologisch einem Fibrom, bezw. Fibrosarkom sehr ähnelte. Bei dem Mangel genauerer Angaben über die Zusammensetzung der Neubildung lässt sich ein sicheres Urteil vorläufig nicht abgeben."

Eine ähnliche zweifelhafte Haltung kann man schliesslich auch den von Loeb übertragenen Tumoren gegenüber einnehmen. Bei

Syphilis z. B. entstehen auch Neubildungen, die oft schwer von Sarkom zu unterscheiden sind und doch ist sie eine Infektionskrankheit, wenn auch noch nicht mit Sicherheit ein Erreger gefunden worden ist. Allerdings findet sich in den sehr genauen Untersuchungen Loeb's Vieles, das gegen ein den bis jetzt bekannten Krankheitserregern analoges infektiöses Agens spricht. Es gelang zwar noch 12 Stunden nach dem Tode eines Tiers von ihm mit Erfolg zu transplantieren, ebenso von einem Tumorstück, das 5 Tage auf Eis gehalten wurde. Schon mässige Erwärmung aber hatte langsameres Wachstum zur Folge und Erwärmung auf 50° C. machte Uebertragung schon unmöglich. Es wurde bestätigt, dass Tumorstücke, die mit Bakterien inficiert sind, transplantiert werden können, aber langsamer wachsen. Filtrate von Tumormassen erzeugten keine Tumoren. Nie wurden Bakterien oder blastomycetenähnliche Gebilde gefunden; runde hyaline Körper, die in ausserhalb des Körpers gehaltenen Tumorstückchen entstehen, vermochten ebenfalls nicht Geschwülste zu erzeugen: wahrscheinlich sind sie nur Zerfallsprodukte von Zellen. Daraus folgert Loeb, dass, wenn ein pathogener Organismus, der ausserhalb der Zellen lebt, die Ursache der Geschwülste ist, er ebenso empfindlich wie die Zellen sein muss. Dann ist es auffallend, dass er nicht sichtbar ist, da er doch nicht filtrierbar ist und somit eine gewisse Grösse haben muss. Oder der Organismus ist ausserhalb der Zelle nicht lebensfähig und äusserst klein. Möglicherweise hat er nur in einem Stadium die Möglichkeit, in die Zellen einzudringen und veranlasst später nur eine fortwährend andauernde Proliferation. Denn die histologischen Untersuchungen haben ergeben, dass das Wachstum der implantierten Tumorstücke von den Zellen der Peripherie ausgeht. Auf Analogie mit Sarkom, wie es beim Menschen beobachtet wird, weist auch der Umstand hin, dass jeder der drei zu Impfungen benützten Thyreoidtumoren im Bau seine kleinen Eigenheiten hatte, die er bei Uebertragungen durch grosse Serien von Tieren wahrte, oder doch, wenn er vorübergehend kleine Abweichungen zeigte, wieder gewann. In zwei Fällen sind auch wirkliche Metastasen beobachtet worden.

Jedenfalls scheint aus allen Untersuchungen über Sarkomübertragungen hervorzugehen, dass Sarkom so wenig als Carcinom vom Menschen auf das Tier zu übertragen ist. Dass man sich nicht durch Pseudotumoren, die als Reaktion auf das eingeführte Impfmaterial entstehen, täuschen lassen darf, dafür sollen meine Versuche einen bescheidenen Beitrag bilden. Ob

Sarkome von Tier auf Tier der gleichen Species übertragen werden können, wie dies für Carcinome erwiesen ist, muss noch durch weitere Versuche sicher gestellt werden, da die Natur mancher bindegewebiger Neubildungen bei Tieren noch nicht genügend aufgeklärt zu sein scheint. Auf alle Fälle aber ist man dem Wesen des Sarkoms durch die Uebertragungsversuche noch nicht viel näher gekommen, da weder die Immunität einer Gattung für Tumoren eines andern gegen, noch die Möglichkeit der Uebertragung innerhalb der gleichen Species für die parasitäre Theorie spricht. Allerdings sind alle positiven Uebertragungen bis jetzt an die Anwesenheit von Zellen gebunden gewesen, es hat sich eigentlich immer um eine gelungene Transplantation von Tumorgewebe gehandelt. Es sind dadurch die Erfahrungen der pathologischen Anatomie bestätigt worden, dass es sich beim Wachstum eines Tumors oder bei der Entstehung von Metastasen nicht um eine Infektion des umgebenden Gewebes handelt, so, dass dessen Zellen sich am Aufbau der Geschwulst beteiligen, sondern dass die Ausbreitung der Neubildung wesentlich durch Vermehrung ihrer eigenen Zellen geschieht. Für die Aufklärung dieser Frage sind Untersuchungen in der Art, wie sie Loeb für das Sarkom und in neuerer Zeit Jensen für das Carcinom bei Tieren unternommen haben, äusserst wertvoll und sollten deshalb fortgesetzt werden. Ob es aber möglich ist, dadurch in der Beantwortung der Hauptfrage, was eigentlich der Grund der abnormen Wucherung sei, weiter zukommen, bleibt zweifelhaft.

Zum Schluss erlaube ich mir, meinem hochverehrten Chef, Herrn Prof. Hildebrand, den besten Dank auszusprechen für die Anregung und das Interesse, das er dieser Arbeit entgegengebracht hat.

Erklärung der Abbildungen
auf Taf. XIX—XX.

Fig. 1. Melanosarkom des Menschen.

1. a. Schwach pigmentierte Stelle bei mittlerer Vergrösserung. a Geschwulstzellen mit grossem Kern, Pigment meist zwischen den Zellen. b Spindelzellen.

1. b. Aus einer stark pigmentierten Stelle von der Peripherie eines nekrotischen Bezirks. a. Geschwulstzellen mit schwach gefärbtem Kern. b. Rundliche Zellen mit sehr viel grobem Pigment. Kerne teilweise nicht sichtbar. c. Pigmentierte Spindelzelle.

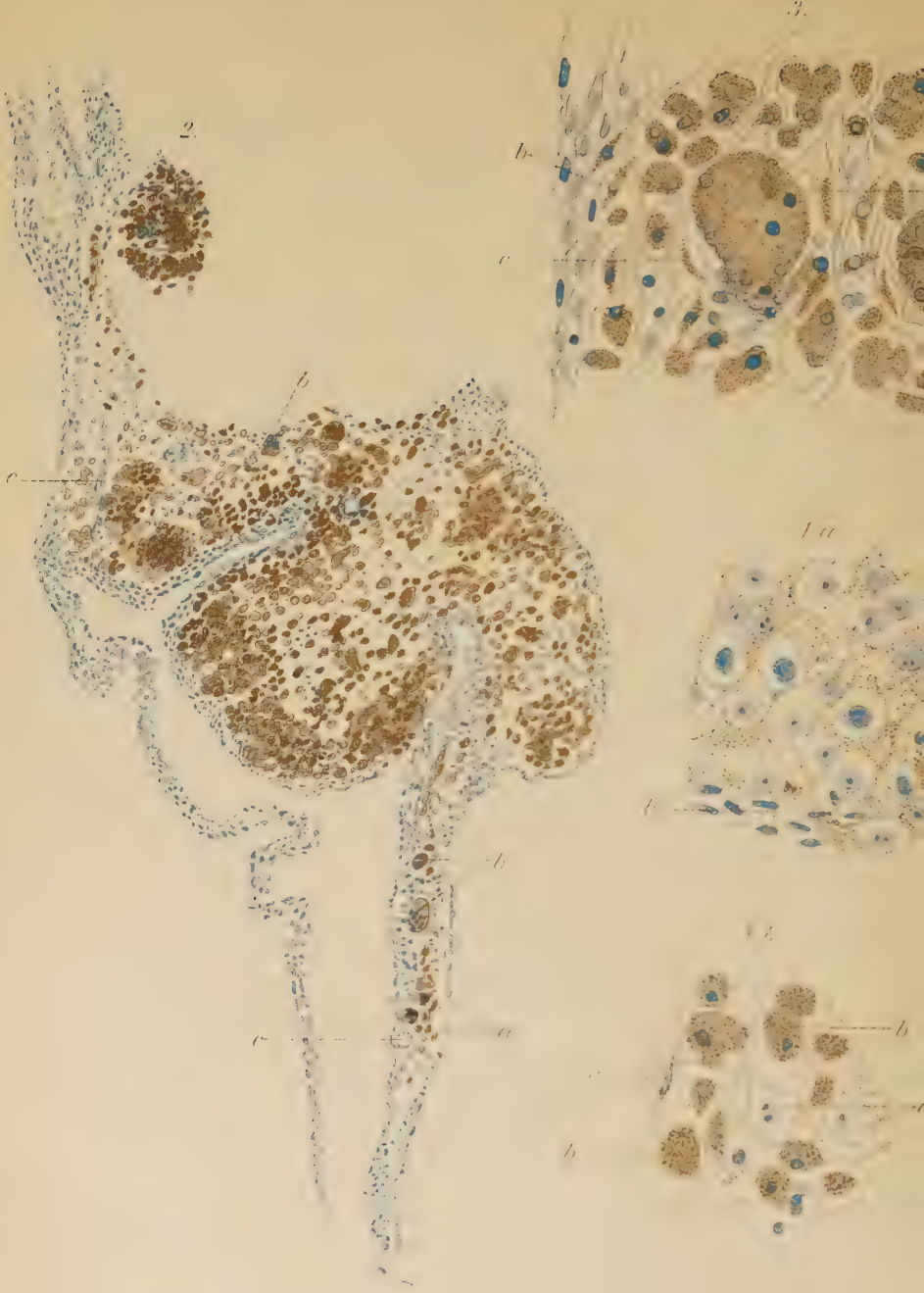
Fig. 2. Knötchen aus dem Netze des ersten Kaninchens bei schwacher Vergrösserung. Reichliche Anhäufung von Pigment, meist in Zellen, in einer bindegewebigen Verdickung des Netzes. Bei a. einzelne pigmentierte Zellen in wenig verdicktes Netz vorgedrungen. Bei b. Riesenzellen. c. Gefässe.

Fig. 3. Gleiches Präparat bei stärkerer Vergrösserung. a. Riesenzellen, reichlich Pigment enthaltend, an einer Stelle als grössere Scholle. b. Pigment in Spindelzellen. c. Pigment frei im Gewebe. Sonst liegt das Pigment meist in rundlichen Zellen, die vielfach deutliche Kernfärbung zeigen. Teilweise scheinen die Zellen in Zerfall.

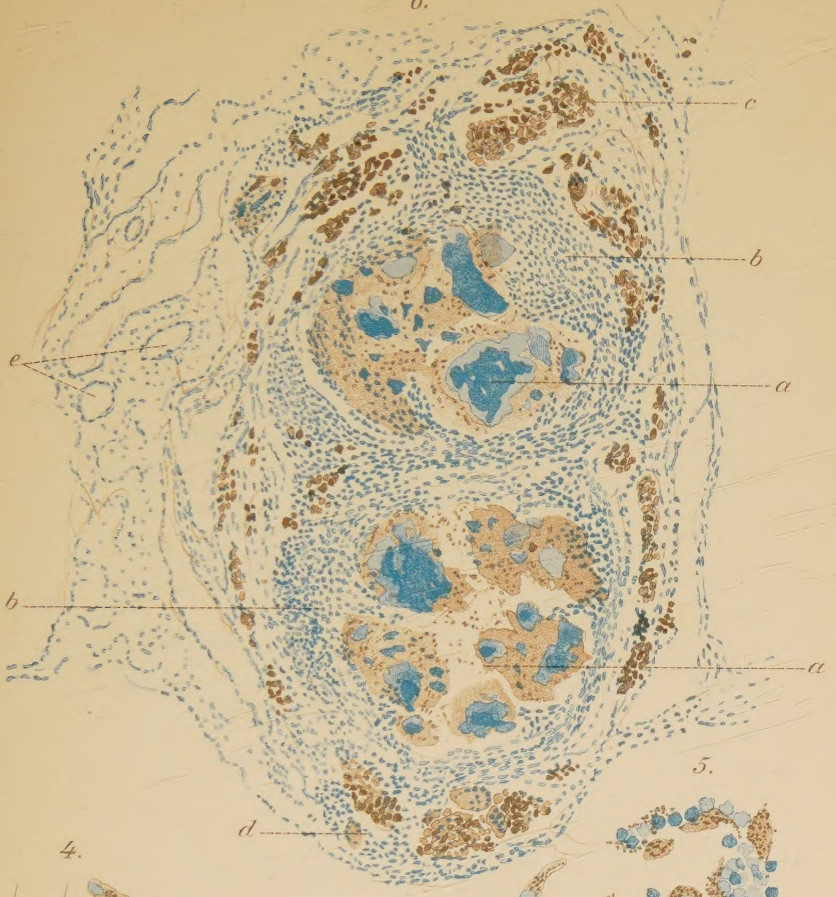
Fig. 4. Stelle aus einem andern Knötchen des gleichen Tieres. Bei a. grobe amorphe Pigmentscholle mit Ansammlung von Rundzellen. Bei b. Haufen feinen Pigments mit Rundzellen. c. Pigmentierte Zelle mit Kern. d. Kern nicht zu sehen, Pigment sehr reichlich und grob.

Fig. 5. Schnitt durch eine vergrösserte Lymphdrüse. a. Gefäss mit Mantel von Rundzellen. b. Freies Pigment. c. Pigment in Zellen.

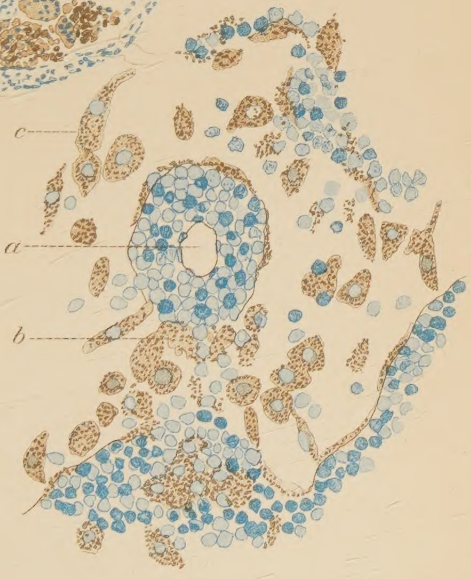
Fig. 6. Knötchen im Netz. Im Centrum bei a. nekrotisches Gewebe. b. Zellreiche Bindegewebskapsel. c. Pigment, meist in Zellen. d. Riesenzelle. e. Gefässe.


2.
3.
b
c
a
b
c
a
b
c
a
b
c

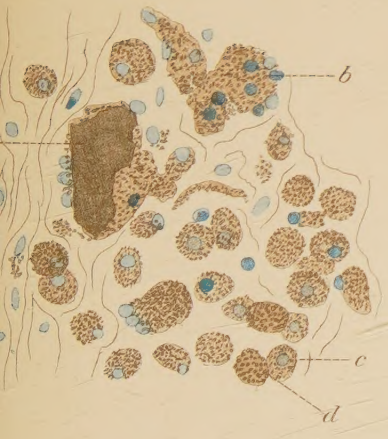
6.



5.



4.



F. Reichhold, Lithogr. Kunstanstalt, München.

Tübingen.